

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.100.858

21 N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.23960

13 DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- 22 Date de dépôt..... 30 juin 1971, à 16 h 5 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. - «Listes» n. 12 du 24-3-1972.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 9/00.
- 71 Déposant : Société dite : DAIICHI SEIYAKU COMPANY, LIMITED, résidant au Japon.
- Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, Paris (9).
- 54 Préparation pharmaceutique libérant son principe actif par étapes multiples.
- 72 Invention de :
- 33 32 31 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée au Japon le 3 juillet 1970,
n. 58.200/1970 au nom de la demanderesse.*

La présente invention est relative à une préparation pharmaceutique libérant son principe actif en plusieurs étapes (diteci-après, pour des raisons de commodité, préparation pharmaceutique à action progressive). Plus particulièrement, l'invention concerne une préparation pharmaceutique à action progressive qui contient le principe actif en plusieurs couches séparées les unes des autres par des couches intermédiaires prévues à l'intérieur de l'enveloppe externe, et concerne également une amélioration du noyau du comprimé de ladite préparation caractérisé en ce qu'il présente une courbure sur l'une de ses faces, ainsi qu'un comprimé à noyau le contenant.

Pour des raisons de facilité d'administration, ce sont les préparations administrables par voie orale, présentées sous forme de doses unitaires, qui sont le plus souvent utilisées. Toutefois, avec certains médicaments, il est nécessaire, pour maintenir une concentration efficace en principe actif dans le sang, d'administrer plusieurs doses, par voie orale, en un certain laps de temps. En conséquence, on a introduit sur le marché diverses préparations qui permettent d'atteindre le même but et la même efficacité avec une dose unique. Parmi ces préparations, on trouve des comprimés à plusieurs couches, dont une partie est rapidement libérée et dont une partie est libérée de façon retardée, empilées dans un même comprimé. Toutefois, les comprimés classiques, à couches multiples, ont pour défauts que la désintégration de la portion à action progressive ne peut correspondre à la vitesse d'excrétion de l'ingrédient actif, ou que la dimension du comprimé devient bien trop importante, du fait de l'enrobage nécessaire pour la partie à action progressive. Il existe également des comprimés dans lesquels la couche interne et la couche externe sont séparées par une couche intermédiaire. Toutefois, dans ce cas, il était difficile, par suite de la présence de la couche intermédiaire, d'obtenir la désintégration de la couche interne au bout d'un laps de temps prédéterminé. Par exemple, un enrobage entérique ne convient pas comme couche intermédiaire, car la désintégration de cet enrobage présente des variations suivant les individus (variations dans le temps de séjour dans l'estomac, ou variations dans le pH du fluide gastrique). A part l'enrobage entérique, il n'existe pas de substance appropriée permettant au comprimé de se désintégrer en plusieurs temps, à intervalles de temps prédéterminés, en ce qui concerne la limite tolérable de dimension des comprimés finis. C'est ainsi

qu'il est difficile de tenir compte à la fois de facteurs tels que la dimension tolérable pour les préparations orales faites d'une substance appropriée permettant à la préparation de se désintégrer à intervalles de temps prédéterminés, et tels que l'équilibre approprié à réaliser entre la vitesse d'excrétion et le taux du médicament dans le sang, qui pose un problème particulièrement difficile dans le cas des médicaments qui sont rapidement éliminés. C'est pourquoi il n'existe pas de préparation pharmaceutique qui soit parvenue à remédier à ces défauts.

10 L'invention a pour but principal de remédier aux défauts présentés par les préparations pharmaceutiques classiques, à action progressive.

L'invention a également pour buts: de fournir un comprimé qui, en une seule prise, libère plusieurs sortes d'ingrédients actifs ou
15 un même ingrédient actif, en plusieurs étapes, à intervalles de temps précis; de fournir un noyau perfectionné ou un comprimé à noyau perfectionné permettant de libérer le médicament en plusieurs étapes, indépendamment des variations individuelles.

D'autres buts, avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans la description qui va suivre.

L'invention a pour objet une préparation pharmaceutique à action progressive contenant des couches intermédiaires constituées par des substances dont la désintégration n'est pas affectée par le pH.

Au dessin annexé, donné uniquement à titre d'exemple, la Fig. 1
25 représente schématiquement une vue en coupe agrandie d'une telle préparation. A la Fig. 1, a est un revêtement faisant suite à une couche protectrice externe e, b et d représentent des portions de couches d'ingrédient actif, et c est une couche intermédiaire. La couche a sert à empêcher la détérioration des ingrédients actifs ou
30 à masquer leur goût amer, mais, comme représenté aux Fig. 2 et 3, la présence de a n'est pas nécessaire dans certains cas. Il est désirable que la couche a se désintègre rapidement, et elle peut être constituée par un diluant courant et un liant, par exemple du lactose ou de l'amidon. b et d désignent des couches contenant l'ingrédient actif, le médicament contenu dans b pouvant être différent de celui
35 contenu dans d. On peut préparer ces couches à partir d'un mélange de principe actif et d'un diluant courant, etc., sous forme pulvérulente ou après transformation en granulés. La couche c représente une

une couche intermédiaire constituée par une substance dont la désintégration n'est pas affectée par le pH. Comme exemples de ces substances on citera (I) des substances de haut poids moléculaire telles que des dérivés de cellulose (méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylhydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthyl cellulose et acétylcellulose), des polymères vinyliques (polyvinyl pyrrolidone, alcool polyvinylique et acétate de polyvinyle), la gomme arabique, la gélatine ainsi que la gomme adragante, (II) des substances de type cire, par exemple les polyéthylène glycols, les alcools supérieurs, les acides gras supérieurs, les substances grasses hydrogénées, la cire de carnauba et la cire d'abeilles.

Par "substance dont la désintégration n'est pas affectée par le pH" on entend désigner une substance dont le temps de désintégration est indépendant de son temps de séjour dans l'estomac et de l'acidité du suc gastrique, en d'autres termes, une substance qui se désintègre au bout d'un temps défini après administration orale, dans l'estomac ou dans l'intestin. Il est bien entendu que les substances de cette sorte qui peuvent être utilisées sont non seulement celles citées plus haut, mais encore celles dont on aura réalisé la synthèse dans l'avenir et qui seront appropriées dans ce but. Si on choisit de manière appropriée la substance dont sera faite la couche intermédiaire, et l'épaisseur de cette dernière, il est possible de libérer les ingrédients actifs à des intervalles de temps prédéterminés.

La couche e est une couche protectrice qui sert à protéger la structure du comprimé, mais il faut que la couche e reste non désintégrée jusqu'à la désintégration de la couche finale (la couche d dans le cas présent) de l'ingrédient actif. Comme exemples de substances utilisables pour cette couche protectrice, on citera: le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, le polypropylène, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose, l'éthylcellulose, l'acétylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acéto-phtalate de cellulose, la polyvinyl pyrrolidone, l'alcool polyvinylique, l'acétate de polyvinyle, des esters alcoyliques de copolymères styrène-anhydride maléique, des esters alcoyliques de polymères acétate de vinyle-anhydride maléique, la gomme arabique, la gélatine, la gomme laque, le polyéthylène glycol, les alcools supérieurs, les acides gras supérieurs, les huiles grasses hydrogénées, la cire de carnauba, la cire d'abeilles, le stéarate de magnésium, le sulfate de

calcium, le kaolin, l'anhydride silicique et les aluminosilicates synthétiques. Ces substances peuvent être utilisées isolément ou en mélange. Cette couche protectrice e peut se désintégrer soit en même temps que la couche c, soit après la désintégration de la couche finale d. En conséquence, la substance à utiliser pour réaliser la couche protectrice e n'est pas limitée aux substances précitées données uniquement à titre d'exemple, et peut être utilisée en association avec des substances plus solubles ou moins solubles. On peut utiliser n'importe quelle substance ou association de substances à condition qu'il ne se produise aucun trouble même si la couche protectrice est évacuée du tube digestif sans s'être désintégrée.

Le cas qu'on vient de décrire est un exemple de libération du principe actif en deux étapes. Si nécessaire, on peut obtenir des préparations dont l'action s'effectue en trois étapes, ou plus, en prévoyant des couches c multiples, comme le permet la technologie moderne des préparations pharmaceutiques. Si nécessaire, il est également possible d'incorporer un ingrédient actif à la couche intermédiaire. Le but de l'invention est de faire en sorte que la préparation libère le médicament en étapes multiples, et la préparation selon l'invention est caractérisée par une structure qui permet aux couches c et e de se désintégrer dans un ordre prédéterminé. En conséquence, par "préparation", on ne veut pas désigner le médicament proprement dit, mais la forme sous laquelle le médicament est présenté en doses unitaires, d'où il découle que la forme caractéristique est applicable à tous ingrédients actifs. La préparation selon la présente invention permet de libérer l'ingrédient actif à intervalles de temps prédéterminés, indépendamment des variations de malade à malade, de manière à maintenir un taux désiré dans le sang. Il en découle que la préparation selon l'invention est très commode à la fois pour le médecin et pour le malade et qu'on peut dire d'elle qu'elle constitue une forme idéale de médication, particulièrement pour administrer un médicament qui est rapidement métabolisé dans le sang.

Parmi les divers procédés utilisables pour la préparation de la composition pharmaceutique selon l'invention, à action progressive, on décrira ci-dessous quelques procédés permettant de préparer un comprimé libérant le principe actif en deux étapes, en se référant au dessin annexé, à titre d'exemple.

Un premier procédé fait appel à une capsule en matière plastique

thermo-rétrécissable. On prépare tout d'abord un noyau comprenant trois couches a, c et d, qu'on comprime à l'aide d'une machine ordinaire à préparer des comprimés à trois couches. Puis on place le comprimé résultant dans une capsule cylindrique dont la partie inférieure est fermée et la partie supérieure est ouverte, en substance thermo-rétrécissable, dont le diamètre interne et la hauteur sont légèrement supérieurs à ceux du comprimé. Par traitement thermique, la capsule en matière plastique rétrécit en enrobant intimement le comprimé. La Fig.2 du dessin représente une vue en coupe longitudinale du produit fini, après thermo-rétrécissement. Les matières plastiques utilisables pour la capsule thermo-rétrécissable de cet exemple sont le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, le polypropylène, etc.. L'épaisseur de la pellicule dont est faite la capsule peut être de 0,01 à 0,25 mm et, mieux, de 0,03 à 0,1 mm, du point de vue des opérations de fabrication et de la fonction à remplir par la préparation.

Selon un deuxième procédé, avant d'y introduire une poudre ou des granulés, on insère une capsule cylindrique à fond fermé et à partie supérieure ouverte dans une matrice, la capsule correspondant exactement à la paroi interne de la matrice et à la face supérieure de la tige inférieure du poinçon puis on met le comprimé à trois couches en forme, par compression, de manière courante (en omettant la première pré-compression). Dans ce cas, la hauteur de la capsule doit être telle que la capsule ne puisse venir en contact avec le dispositif d'alimentation utilisé pour introduire une poudre ou des granulés, ni avec la tige supérieure du poinçon lors des stades de précompression et de compression principale; mais la hauteur doit être suffisante pour couvrir au moins la couche intermédiaire, une fois la préparation du comprimé terminée. Au dessin annexé, la Fig.3 représente une vue en coupe longitudinale de la préparation finale obtenue comme on vient de le décrire.

Les substances utilisables pour la capsule en matière plastique de ce mode de réalisation sont des substances thermoplastiques telles que le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, le polypropylène, etc. L'épaisseur de la pellicule de la capsule peut être de 0,01 à 0,25 mm et, mieux, de 0,03 à 0,1 mm, du point de vue des opérations de fabrication et de la fonction à remplir par la préparation.

Selon un troisième procédé, on prépare le comprimé à noyau à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant

- comme noyau un comprimé à trois couches préalablement préparé, comme couche externe a qui recouvre l'une des faces du noyau une composition se désintégrant rapidement et, comme couche externe e qui recouvre une autre face du noyau ainsi que sa surface cylindrique, une
- 5 autre composition qui résiste à la désintégration dans le tube digestif tant qu'il reste un ingrédient actif à libérer dans une dernière étape. Au dessin annexé, la Fig.4 représente une vue en coupe longitudinale du comprimé à noyau préparé selon ce mode de réalisation. Dans ce cas, comme matériau de revêtement utilisable comme
- 10 couche a recouvrant l'une des faces du noyau, on peut utiliser une composition comprenant un diluant classique, un agent de désintégration et un liant, qui peut être utilisé sous forme pulvérulente ou granulaire, de manière habituelle. L'autre composition de revêtement utilisable pour la couche e recouvrant une autre face ainsi que la
- 15 surface cylindrique du noyau peut être constituée par une seule substance ou un mélange de substances choisies parmi les hauts polymères, les polymères paraffiniques et autres substances peu solubles dans le suc digestif, utilisables de manière courante, sous forme pulvérulente ou granulaire.
- 20 Selon un quatrième procédé, la face e et la surface cylindrique e d'un noyau à couches multiples préalablement préparé sont recouvertes, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyaux, d'une manière similaire à celle décrite pour le troisième procédé, la composition de la couche externe e résistant à la désintégration
- 25 dans le tube digestif tant qu'il reste un ingrédient actif à libérer dans une dernière étape. Au dessin annexé, la Fig.5 est une vue en coupe longitudinale du comprimé à noyau obtenu par ce mode de réalisation, qui ne diffère de celui de la Fig.4 qu'en ce qu'il ne comporte pas de couche a.
- 30 Selon un cinquième procédé, on fait adhérer l'une des faces d'un noyau à trois couches préalablement préparé, sous vide, sur l'extrémité d'un tube cylindrique ayant un diamètre identique à celui du noyau, ou légèrement plus petit, et on plonge l'autre face ainsi que la surface cylindrique dans une solution d'enrobage contenant une
- 35 substance qui résiste à la désintégration dans le tube digestif tant qu'il reste, dans le comprimé à trois couches, une couche d'ingrédient à libérer en une dernière étape; puis on sèche le noyau enrobé, afin d'évaporer le solvant contenu dans la couche externe e, et on

peut répéter ce traitement d'enrobage au trempé plusieurs fois, jusqu'à ce que l'épaisseur de la couche d'enrobage soit suffisante. Au dessin annexé, la Fig.6 est une vue en coupe longitudinale du comprimé enrobé au trempé préparé par ce mode opératoire.

5 Les préparations obtenues par les cinq procédés précités diffèrent les unes des autres par leur aspect et leur forme; quoiqu'il en soit, elles ont une même fonction de libération des ingrédients actifs régulièrement à partir de l'une des faces, à intervalles de temps définis et à une vitesse définie.

10 A titre de substance d'enrobage au trempé à utiliser dans le cinquième procédé, on peut faire appel à une substance unique ou à un mélange de substances par exemple l'éthylcellulose, l'acétylcellulose, l'acétate de polyvinyle, d'autres polymères, des alcools supérieurs, des acides gras supérieurs, des substances grasses hydrogénées ainsi que des cires telles que la cire de carnauba. Comme sol-
15 vant, on peut utiliser, isolément ou en mélange, des alcools tels que l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, etc des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure d'éthylène, le 1,1,1 trichloréthane, etc.. ainsi que des cétones. Si nécessaire, on peut
20 faire appel à des agents plastifiants et de mise en suspension, incorporés à la solution d'enrobage.

Les préparations selon l'invention libèrent les ingrédients actifs en des étapes multiples, de manière précise, à intervalles de temps définis, pratiquement indépendants du pH in vivo, comme le mon-
25 trent les courbes des Fig.7 à 21. En conséquence, les préparations sont très intéressantes non seulement pour l'administration par voie orale, mais encore comme suppositoires et en médecine vétérinaire. Il semble également possible d'utiliser les préparations dans le domaine des examens cliniques, en ajustant de manière précise, par ex-
30 emple, le temps de désintégration de la couche intermédiaire.

La structure de la présente préparation marque une date en ce qu'elle permet d'obtenir des préparations libérant plusieurs sortes d'ingrédients actifs ou un seul ingrédient, en des étapes multiples, à des intervalles de temps précis. Toutefois, utilisée en pratique,
35 la préparation a révélé un inconvénient occasionnel comme suit:

Suivant les résultats d'essais effectués in vivo, il a été découvert qu'à la première étape la couche b est libérée ou dissoute à une vitesse définie et la concentration de l'ingrédient actif dans le

sang atteint une valeur définie, mais, à la deuxième étape, lorsque la couche d est libérée, il y a un court laps de temps avant d'atteindre le même taux sanguin que celui obtenu par la première libération de la couche b, et, lorsqu'il s'agit d'un ingrédient rapidement métabolisable, il devient impossible d'atteindre le taux sanguin voulu.

L'inconvénient précité est dû aux phénomènes engendrés par la structure du comprimé, en particulier dans l'enveloppe externe qui reste inchangée jusqu'à désintégration complète de la dernière couche.

10 Du fait de la présence de la couche externe non désintégrée, la libération ou dissolution de la couche d, qui est située plus profondément dans l'enveloppe que la couche b, est retardée, par rapport à celle de la couche b. En outre, la désintégration totale de la couche c n'est pas suffisamment brutale pour qu'une légère dissolution de la

15 couche d ait lieu avant la disparition complète de la couche c. La Demanderesse a effectué de nombreux essais pour améliorer la structure du comprimé et a réussi à éliminer les défauts précités. Si l'on accroît la quantité d'ingrédient actif contenu dans la couche d du noyau afin d'atteindre le taux sanguin voulu, le noyau du comprimé,

20 comprenant b+c+d ou c+d, devient asymétrique par rapport à un plan horizontal. Si, dans la préparation selon la présente invention, on doit utiliser un tel comprimé à noyau asymétrique, il devient nécessaire d'orienter de manière appropriée le noyau à revêtir par la couche externe e lors du stade de fabrication d'une telle préparation

25 libérant son principe actif en des étapes multiples. Pour permettre l'orientation du noyau, la Demanderesse a créé un nouveau noyau présentant une courbure sur l'une des faces de la couche d des comprimés à plusieurs couches représentés aux Fig. 22 à 24 du dessin (c+d à la Fig. 22; b+c+d aux Fig. 23 et 24). Cette courbure s'est révélée non

30 seulement assurer à la couche d un volume supérieur à celui de la couche b, mais encore assurer une orientation automatique du comprimé à noyau, à l'aide d'une vibration appropriée lors de l'alimentation du noyau dans la machine à préparer les comprimés. Bien que la formation d'un comprimé présentant une courbure sur une de ses faces ne

35 soit pas une idée nouvelle, on n'a pas décrit jusqu'à présent de noyau pour comprimé présentant une telle courbure dans la préparation de comprimés à noyau. Du fait de la différence de stabilité dynamique entre la face plane située sur l'une des surfaces du noyau et la sur-

face convexe située sur l'autre face du noyau, ces noyaux sont orientés, par une vibration appropriée, et se présentent face plane en bas avant d'être placés par un dispositif d'alimentation sur le plateau d'alimentation de la machine à préparer les comprimés à noyau.

5. Un dispositif d'alimentation ordinaire pour noyaux pour comprimés, fixé sur une machine classique à préparer les comprimés à noyau, peut servir de surface vibratoire. Ou bien, les noyaux ayant la forme correspondant à cette amélioration peuvent être amenés sur une large plaque vibrante plane en position légèrement inclinée, ce qui a pour effet d'orienter les noyaux du fait de la vibration et de les faire se présenter dans la position la plus stable, c'est-à-dire face plane en bas. Ces noyaux orientés sont envoyés vers un orifice d'entrée qui les guide, et sont automatiquement empilés en position orientée à l'intérieur du dispositif d'alimentation. Plus le rayon de courbure est court, plus le comprimé convient pour cette orientation. Toutefois, la mise en forme de comprimés ayant un rayon de courbure trop court est difficile à l'aide de machines à préparer les comprimés. Pour les buts visés par l'invention, les rayons de courbure préférés sont les suivants: de 7 à 6 mm, ou moins, pour un comprimé d'environ 5 mm de diamètre, de 10 à 8 mm, ou moins, pour un comprimé de 7 mm, de 12 à 10 mm, ou moins, pour un comprimé de 9 mm et de 15 mm, ou moins, pour un comprimé de 14 mm. D'autre part, l'orientation des comprimés par vibration peut être obtenue avec un comprimé présentant, au lieu de courbure, une zone relativement petite de surface plane sur l'une de ses faces, comme représenté aux Fig. 25 et 26.

- Selon ce perfectionnement, le comprimé à action progressive contenant un noyau présentant une courbure contient, dans un seul comprimé, des couches de quantités différentes d'ingrédient actif et peut maintenir une quantité suffisante de médicament dans le sang du fait de la désintégration de la couche présentant une courbure. Il est très significatif que la présente invention permette la libération de quantités différentes d'un médicament. En outre, il est possible de préparer un comprimé contenant deux ingrédients actifs, ou plus, dans un même comprimé, et de commander à volonté l'ordre de libération des différents ingrédients actifs. Ces avantages sont le résultat de la structure du comprimé selon l'invention, qui permet non seulement de libérer le médicament à partir d'une seule face du comprimé, mais encore qui permet d'alimenter la machine avec des compri-

més orientés. Il est préférable que la couche protectrice e se désintègre après libération du médicament et avant évacuation de l'organisme. Plus la cavité formée par cette couche protectrice est profonde, plus la désintégration mécanique de la couche protectrice est facile après complète désintégration du noyau. En conséquence, la courbure de la couche d est avantageuse dans ce but.

On décrira un exemple de mode de préparation en se référant à la Fig.27: au stade (1), on charge dans la cavité de la matrice une composition pour la couche contenant un ingrédient actif et on comprime, au stade (2) on insère dans la cavité de la matrice un noyau pour comprimé, orienté face plane vers le bas, au stade (3), on remplit la cavité avec une composition appropriée pour la couche protectrice et, au stade (4), on comprime le tout de manière à obtenir un comprimé final, à noyau.

Les préparations selon l'invention ainsi obtenues peuvent être considérées comme des préparations idéales du point de vue de l'efficacité du médicament et du point de vue de la commodité de l'administration car, en faisant varier la quantité du ou des ingrédient(s) actif(s), il est possible de libérer le(s) ingrédient(s) actif(s) en des étapes multiples, sans risque d'être soumis à l'influence de variations de caractère individuel.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Au dessin annexé, les Fig. 7 à 21 ainsi que la Fig.28 ont des courbes relative à la libération des préparations obtenues dans les exemples. Le pourcentage de libération est mesuré à certains intervalles de temps, en utilisant un suc gastrique simulé, de l'eau chaude et un suc intestinal simulé préparé suivant les normes d'essai de désintégration précisées dans la pharmacopée du Japon, 7ème édition revue. Le chiffre qui accompagne chaque courbe indique le numéro de l'exemple par lequel on a préparé le comprimé soumis aux essais.

Exemple 1

On mélange soigneusement 100 g de Mepyrizole $\left[1-(4\text{-méthoxy-6-méthyl-2-pyrimidinyl})-3\text{-méthyl-5-méthoxypyrazole}\right]$ et 16,4 g d'une poudre de lactose, et on malaxe avec une solution de liant contenant 3 g d'hydroxypropylcellulose (désignée ci-après HPC, en abrégé), 20 g de 1,1,1-trichloréthane et 7 g d'alcool éthylique. On transforme le mélange ainsi obtenu en granulés, de la manière habituelle, et on mé-

lange avec 0,6 g de stéarate de magnésium, de manière à obtenir une composition pour les couches d'ingrédient actif, dans un comprimé à trois couches. On mélange 59,4 g d'HPC et 0,6 g de stéarate de magnésium pulvérulent pour obtenir une composition pour la couche intermédiaire du comprimé à trois couches. En utilisant ces compositions, on obtient, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à trois couches, un comprimé à trois couches présentant des faces planes à bords biseautés, de 8 mm de diamètre, chacune des couches supérieure, inférieure et intermédiaire pesant 60 mg et ayant une épaisseur de 1 mm.

- 10 Le comprimé à trois couches obtenu ci-dessus est placé dans une capsule cylindrique à fond fermé et à partie supérieure ouverte, ayant un diamètre interne de 8,1 mm, 3 mm de profondeur et 0,05 mm d'épaisseur, en chlorure de polyvinyle. Puis on fait passer la capsule, pendant environ 5 secondes, dans un four, sous un tirage d'air, à une
- 15 température d'environ 80°C, obtenant ainsi une préparation sous forme de comprimé à trois couches étroitement revêtue de chlorure de polyvinyle sur l'une de ses faces et sur la surface cylindrique du comprimé à trois couches, par retrait.

Exemple 2

- 20 On malaxe 100 g d'aminopyrine et 16,4 g de saccharose pulvérulent avec une solution de liant comprenant 3 g d'hydroxypropylméthyl cellulose (abrégé ci-après en HPMC), 13,5 g d'eau purifiée et 13,5 g d'alcool éthylique. On transforme le mélange résultant en granulés, de manière habituelle, et on mélange avec 0,6 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour les couches d'ingrédient
- 25 actif, dans un comprimé à trois couches. On mélange 40 g d'HPMC, 19,4 g d'huile de ricin hydrogénée et 0,6 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour la couche intermédiaire du comprimé à trois couches. En utilisant ces compositions, on obtient, à l'aide d'
- 30 une machine classique pour préparation de comprimés à trois couches, un comprimé à trois couches présentant des faces planes à bords biseautés, de 8 mm de diamètre, chacune des couches supérieure, inférieure et intermédiaire pesant 60 mg et ayant 1 mm d'épaisseur.

- On place le comprimé à trois couches obtenu ci-dessus dans une
- 35 capsule cylindrique à fond fermé et à partie supérieure ouverte, ayant un diamètre interne de 8,1 mm, 3 mm de profondeur et 0,05 mm d'épaisseur, en chlorure de polyvinyle. Puis on fait passer la capsule, pendant environ 5 secondes, dans un four, sous un courant d'air, à envi-

ron 80°C, obtenant ainsi une préparation étroitement revêtue de chlorure de polyvinyle sur l'une de ses faces et sur la surface cylindrique du comprimé à trois couches, par retrait.

Exemple 3

- 5 On mélange soigneusement 10 g de vitamine B2 et 107,4 g de lactose pulvérulent, et on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g de polyvinylpyrrolidone, 9 g d'eau purifiée et 9 g d'alcool éthylique. On transforme le mélange résultant en granulés, de la manière habituelle, et on mélange avec 0,6 g de stéarate de magnésium, ob-
- 10 nant ainsi une composition pour les couches d'ingrédient actif d'un comprimé à trois couches. On mélange 40 g d'HPMC, 19,4 g d'huile de ricin hydrogénée et 0,6 g de stéarate de magnésium pulvérulent, obtenant ainsi une composition pour la couche intermédiaire d'un comprimé à trois couches. En utilisant ces compositions, on obtient, à l'
- 15 aide d'une machine classique pour comprimés à trois couches, un comprimé à trois couches présentant des faces planes avec des bords biseautés, de 8 mm de diamètre, chacune des couches supérieure, inférieure et intermédiaire pesant 60 mg et ayant 1 mm d'épaisseur.

- On place le comprimé à trois couches obtenu ci-dessus dans une
- 20 capsule cylindrique à fond fermé, à extrémité supérieure ouverte, de 8,1 mm de diamètre interne, de 3 mm de profondeur et ayant 0,05 mm d'épaisseur, en chlorure de polyvinyle. Puis on fait passer la capsule, pendant environ 5 secondes, dans un four, sous un courant d'air à environ 80°C, obtenant ainsi une préparation étroitement revêtue de
- 25 chlorure de polyvinyle sur l'une de ses faces et sur la surface cylindrique du comprimé à trois couches, par retrait.

Exemple 4

- On mélange soigneusement 6 g de jaune de tartrazine et 111,4 g de saccharose pulvérulent, et on malaxe avec une solution de liant
- 30 comprenant 2 g d'HPC, 9 g d'eau purifiée et 9 g d'alcool éthylique. On transforme le mélange résultant en granulés, de la manière habituelle, et on mélange avec 0,6 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour les couches d'ingrédient actif dans un comprimé à trois couches. On mélange 56,4 g d'HPC, 3 g de jaune de
- 35 tartrazine et 0,6 g de stéarate de magnésium pulvérulent, obtenant ainsi une composition pour la couche intermédiaire du comprimé à trois couches. En utilisant ces compositions, on obtient, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à trois couches, un comprimé à trois

couches présentant des faces planes à bords biseautés, de 8 mm de diamètre, chacune des couches supérieure, inférieure et intermédiaire pesant 60 mg et ayant une épaisseur de 1 mm.

On place le comprimé à trois couches obtenu ci-dessus dans une capsule cylindrique à fond fermé et à partie supérieure ouverte, de 8,1 mm de diamètre interne, de 3 mm de profondeur et 0,05 mm d'épaisseur, en chlorure de polyvinyle. Puis on fait passer la capsule, pendant environ 5 secondes, dans un four, sous un courant d'air, à environ 80°C, obtenant ainsi une préparation étroitement revêtue de chlorure de polyvinyle sur l'une des faces et sur la surface cylindrique du comprimé à trois couches, par retrait.

Exemple 5

On place une capsule cylindrique en chlorure de polyvinyle, à fond fermé, à extrémité supérieure ouverte, de 8 mm de diamètre externe, 2 mm de hauteur et 0,05 mm d'épaisseur, dans la cavité de la matrice d'une machine classique pour comprimés à trois couches. En utilisant les compositions pour couches d'ingrédient actif et pour couche intermédiaire décrites à l'exemple 1, on effectue une compression sur trois couches, dans ladite cavité de matrice, à l'aide de poinçons de 8 mm de diamètre, à surfaces planes et à bords biseautés de sorte que chacune des couches supérieure, inférieure et intermédiaire pèse 60 mg et a une épaisseur de 1 mm. On obtient ainsi une préparation sous forme de comprimé à trois couches, revêtues d'une capsule de chlorure de polyvinyle sur l'une de ses faces et sur la surface cylindrique recouvrant la couche d'ingrédient actif adjacente à ladite face et à la couche intermédiaire.

Exemple 6

On obtient une préparation similaire à celle de l'exemple 5, en utilisant les mêmes compositions, pour l'obtention d'un comprimé à trois couches, qu'à l'exemple 2.

Exemple 7

On place une capsule cylindrique en chlorure de polyvinyle, à fond fermé, à extrémité supérieure ouverte, de 8 mm de diamètre externe, 2,6 mm de hauteur et 0,05 mm d'épaisseur, dans la cavité de la matrice d'une machine classique pour comprimés à trois couches. Puis en utilisant les compositions pour couches d'ingrédient actif et pour couche intermédiaire de comprimé à trois couches, décrites à l'exemple 3, on effectue une compression sur trois couches, dans ladite ca-

tivité de la matrice, à l'aide de poinçons de 8 mm de diamètre, présentant des faces planes à bords biseautés, de sorte que poids de chacune des couches supérieure et inférieure est de 60 mg, le poids de la couche intermédiaire est de 100 mg, l'épaisseur de chacune des couches supérieure et inférieure est de 1 mm et l'épaisseur de la couche intermédiaire est de 1,6 mm. On obtient ainsi une préparation sous forme de comprimé à trois couches comprenant une capsule de chlorure de polyvinyle revêtant l'une des faces et la surface cylindrique recouvrant la couche d'ingrédient actif adjacente à ladite face revêtue et à la couche intermédiaire.

Exemple 8

On obtient une préparation similaire à celle de l'exemple 5, en utilisant les mêmes compositions pour comprimés à trois couches qu'à l'exemple 4.

15 Exemple 9

On malaxe 78,6 g de lactose pulvérulent avec une solution de liant comprenant 1 g d'HPC, 4,5 g d'eau purifiée et 4,5 g d'alcool éthylique, puis on transforme en granulés de la manière habituelle et mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (A) à utiliser pour enrober l'une des couches d'ingrédient actif d'un comprimé à noyau à trois couches. On mélange soigneusement 110,2 g d'éthylcellulose et 45 g d'HPC pulvérulent et on malaxe avec une solution de liant comprenant 4 g d'huile de ricin hydrogénée et 36 g de 1,1,1-trichloréthane. On transforme le mélange résultant en granulés, de la manière habituelle, et on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (E) à utiliser pour enrober l'autre face ainsi que la surface cylindrique recouvrant l'ingrédient actif adjacent à cette face et la couche intermédiaire d'un comprimé à noyau à trois couches.

30 On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 5,0 mm d'épaisseur, à faces planes à bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois couches décrit à l'exemple 1, 80 mg de la composition (A) et 160 mg de la composition (E).

35 Exemple 10

On malaxe 78,6 g de lactose pulvérulent avec une solution de liant comprenant 1 g d'HPC, 4,5 g d'eau purifiée et 4,5 g d'alcool éthylique, puis on transforme en granulés de la manière habituelle, et

on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (A) à utiliser pour enrober l'une des couches d'ingrédient actif d'un comprimé à noyau à trois couches. On mélange soigneusement 135,2 g d'acétylcellulose et 20 g d'HPMC pulvérulent et on malaxe avec une solution de liant comprenant 4 g d'huile de ricin hydrogénée et 36 g de 1,1,1-trichloréthane. On transforme le mélange résultant en granulés, de la manière habituelle, et on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (E) à utiliser pour enrober l'autre couche d'ingrédient actif et la surface cylindrique recouvrant la couche intermédiaire d'un noyau à trois couches.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 5,0 mm d'épaisseur, à faces planes à bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois couches décrit à l'exemple 2, 80 mg de la composition (A) et 160 mg de la composition (E).

Exemple 11

On malaxe 78,6 g de lactose pulvérulent avec une solution de liant comprenant 1 g d'HPC, 4,5 g d'eau purifiée et 4,5 g d'alcool éthylique, puis on transforme en granulés, de la manière ordinaire, et on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (A) à utiliser pour enrober l'une des couches d'ingrédient actif d'un comprimé à noyau à trois couches. On malaxe 120 g d'éthylcellulose pulvérulente avec une solution de liant comprenant 5 g d'HPC et 20 g d'eau purifiée, et on transforme en granulés de la manière habituelle, obtenant ainsi des premiers granulés. On mélange soigneusement 4 g d'huile de ricin hydrogénée, 18,2 g de lactose et 10 g d'HPC pulvérulent, puis on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g d'éthylcellulose et 18 g d'acétone et on transforme en granulés de la manière habituelle, obtenant ainsi des seconds granulés. On mélange les premiers et seconds granulés, puis on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (E) à utiliser pour enrober l'autre couche d'ingrédient actif et la surface cylindrique recouvrant la couche intermédiaire d'un noyau à trois couches.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 5,6 mm d'épaisseur, à faces planes et à bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le

comprimé à trois couches décrit à l'exemple 3, 80 mg de la composition (A) et 160 mg de la composition (E).

Exemple 12

On malaxe 78,6 g de lactose pulvérulent avec une solution de li-
5 ant comprenant 1 g d'HPC, 4,5 g d'eau purifiée et 4,5 g d'alcool éthy-
lique, puis on transforme en granulés de la manière habituelle, et on
mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une com-
position (A) à utiliser pour enrober l'une des couches d'ingrédient
actif d'un comprimé à noyau à trois couches. On malaxe 120 g d'acé-
10 tylcellulose pulvérulente avec une solution de liant comprenant 5 g
d'HPC et 20 g d'eau purifiée, et on transforme en granulés de la ma-
nière habituelle, obtenant ainsi des premiers granulés. On mélange de
façon homogène 4 g d'huile de ricin hydrogénée, 18,2 g de sulfate de
calcium et 10 g d'HPC pulvérulent, on malaxe avec une solution de li-
15 ant comprenant 2 g d'acétyl cellulose et 18 g d'acétone, et on trans-
forme en granulés de la manière habituelle, obtenant ainsi des se-
conds granulés. On mélange les premiers et seconds granulés, puis on
les mélange avec 0,5 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une
composition (E) à utiliser pour enrober l'autre face ainsi que la
20 surface cylindrique recouvrant la couche intermédiaire d'un noyau à
trois couches.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre, à faces
planes avec bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour
comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois cou-
25 ches décrit à l'exemple 4, 80 mg de la composition (A) et 160 mg de
la composition (E).

Exemple 13

On mélange de manière homogène 110,2 g d'éthylcellulose et 45 g
d'HPC pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant
30 4 g d'huile de ricin hydrogénée et 36 g de 1,1,1-trichloréthane, on
transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec
0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour
la couche externe d'un comprimé à noyau.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 4 mm d'
35 épaisseur, à faces planes et à bords biseautés, à l'aide d'une machi-
ne classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le com-
primé à trois couches décrit à l'exemple 1, et 160 mg de ladite com-
position par comprimé, de manière que l'une des faces du comprimé à

noyau à trois couches soit exposée et que l'autre face ainsi que la surface cylindrique soient complètement enrobées.

Exemple 14

On mélange de manière homogène 135,2 g d'acétylcellulose et 20 g d'HPMC pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 4 g d'huile de ricin hydrogénée et 36 g de 1,1,1-trichloréthane, on transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour la couche externe d'un comprimé à noyau.

10 On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur, à faces planes et bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois couches décrit à l'exemple 2, et 160 mg de la composition par comprimé, de manière qu'une des faces du noyau à trois couches
15 soit exposée et que l'autre face ainsi que la surface cylindrique soient complètement enrobées.

Exemple 15

On malaxe 120 g d'acétylcellulose pulvérulente avec une solution de liant comprenant 5 g d'HPC et 45 g d'eau purifiée, et on transforme en granulés de la manière ordinaire, obtenant ainsi des premiers
20 granulés. On mélange de manière homogène 4 g d'huile de ricin hydrogénée, 18,2 g de lactose et 10 g d'HPC pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g d'éthylcellulose et 18 g d'acétone, et on transforme en granulés de la manière habituelle, obtenant
25 ainsi des seconds granulés. On mélange les premiers et seconds granulés, puis on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour la couche externe d'un comprimé à noyau.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 4,6 mm d'épaisseur, à faces planes à bords biseautés, à l'aide d'une machine
30 classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois couches décrit à l'exemple 3, et 160 mg de la composition par comprimé, de manière qu'une des faces du noyau à trois couches soit exposée et que l'autre face ainsi que la surface cylindrique du comprimé à noyau soient complètement enrobées.

35 Exemple 16

On malaxe 120 g d'acétylcellulose pulvérulente avec une solution de liant comprenant 5 g d'HPC et 45 g d'eau purifiée, puis on transforme en granulés de la manière ordinaire, obtenant ainsi des premiers

granulés. On mélange de manière homogène 4 g d'huile de ricin hydrogénée, 18,2 g de sulfate de calcium et 10 g d'HPC pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g d'acétylcellulose et 18 g d'acétone, et on transforme en granulés de la manière habituelle, obtenant ainsi des seconds granulés. On mélange les premiers et seconds granulés, puis on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition pour la couche externe d'un comprimé à noyau.

On prépare un comprimé à noyau, de 10 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur, à faces planes et à bords biseautés, à l'aide d'une machine classique pour comprimés à noyau, en utilisant comme noyau le comprimé à trois couches décrit à l'exemple 4 et 160 mg de la composition par comprimé, de manière qu'une des faces du noyau à trois couches soit exposée et que l'autre face ainsi que la surface cylindrique soient complètement enrobées.

Exemple 17

On dissout 50 g d'éthylcellulose dans un mélange de 475 g de 1,1,1-trichloréthane et 475 g d'alcool éthylique obtenant ainsi une solution d'enrobage.

On fait adhérer l'une des faces du comprimé à trois couches décrit à l'exemple 1, sous vide, à l'extrémité d'un tube en acier inoxydable ayant 6 mm de diamètre externe et 4 mm de diamètre interne. On plonge l'autre face ainsi que la surface cylindrique du comprimé dans la solution d'enrobage, puis on fait évaporer le solvant dans un courant d'air chaud (à environ 50°C). On obtient un comprimé enrobé après avoir répété le traitement précité jusqu'à ce que le poids du revêtement ait atteint 20 mg par comprimé.

Exemple 18

On dissout 50 g d'acétylcellulose dans 950 g d'acétone, obtenant ainsi une solution d'enrobage.

On fait adhérer l'une des faces du comprimé à trois couches décrit à l'exemple 2 à l'extrémité d'un tube d'acier inoxydable de 6 mm de diamètre externe et 4 mm de diamètre interne. On plonge l'autre face ainsi que la surface cylindrique du comprimé dans la solution d'enrobage puis on évapore le solvant dans un courant d'air chaud (à environ 50°C). On obtient un comprimé enrobé, après avoir répété le traitement précité jusqu'à ce que le poids de l'enrobage ait atteint 20 mg par comprimé.

Exemple 19

On dissout 45 g d'éthylcellulose et 5 g d'un monoglycéride d'acide gras dans un mélange de 475 g de 1,1,1-trichloréthane et 475 g d'alcool éthylique, obtenant ainsi une solution d'enrobage.

- 5 On fait adhérer une des faces du comprimé à trois couches décrit à l'exemple 3 à l'extrémité d'un tube en acier inoxydable de 6 mm de diamètre externe et 4 mm de diamètre interne. On plonge l'autre face ainsi que la surface cylindrique du comprimé dans la solution d'enrobage, puis on évapore le solvant dans un courant d'air chaud (à environ 50°C). On obtient un comprimé enrobé après avoir répété le traitement jusqu'à ce que le poids du revêtement ait atteint 20 mg par comprimé.

Exemple 20

- 15 On dissout 45 g d'acétylcellulose et 5 g d'un monoglycéride d'acide gras dans un mélange de 475 g de 1,1,1-trichloréthane et 475 g d'alcool éthylique, obtenant ainsi une solution d'enrobage.

- On plonge l'une des faces du comprimé à trois couches décrit à l'exemple 4, ainsi que la surface cylindrique dans la solution d'enrobage puis on évapore le solvant dans un courant d'air chaud (à environ 50 °C). On obtient un comprimé enrobé après avoir répété le traitement jusqu'à ce que le poids de l'enrobage ait atteint 20 mg.

Exemple 21

- On mélange de manière homogène 50 g de Mepyrisole et 8,2 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 25 1,5 g d'HPC, 10 g de 1,1,1-trichloréthane et 3,5 g d'alcool éthylique on transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,3 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition d'ingrédient actif (D) pour comprimé à noyau. On mélange 59,4 g d'HPC et 0,6 g de stéarate de magnésium pulvérulent, obtenant ainsi une composition pour couche régulatrice (C).

- 30 On prépare un comprimé à deux couches, de 8 mm de diamètre, à partir des compositions (D) et (C), à l'aide d'une machine classique pour comprimés à deux couches, de telle sorte que la face externe de (D) devienne convexe, la face externe de (C) devienne plane, que chaque couche (D) et (C) pèse 60 mg et que l'épaisseur de la couche (C) soit de 1 mm.

On mélange de manière homogène 50 g de Mepyrisole et 27,6 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant

2 g d'HPC, 13,3 g de 1,1,1-trichloréthane et 4,7 g d'alcool éthylique, on transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition d'ingrédient actif (B) pour la couche externe. On mélange de manière homogène 100,2g d'éthylcellulose et 40 g d'HPC pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 4 g d'huile de ricin hydrogénée et 36 g de 1,1,1-trichloréthane, on transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,8 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (E) pour la couche protectrice.

10 En chargeant le comprimé à noyau et les compositions (B) et (E) dans une machine classique pour comprimés à noyau, on prépare le comprimé comme indiqué précédemment, de sorte que chaque comprimé à noyau à deux couches est recouvert de 145 mg de composition (E) sur sa face courbe de couche d'ingrédient actif et sur sa surface cylindrique, et de 80 mg de la composition (B) sur sa couche régulatrice. La position de chaque noyau de comprimé a été orientée automatiquement sur la surface du dispositif d'alimentation vibrant, avant d'atteindre la cavité de la matrice. On obtient ainsi des comprimés à noyau, de 10 mm de diamètre, ayant une courbure convexe standard et
20 contenant le noyau en position orientée, comme représenté à la Fig. 22.

Exemple 22

On mélange 39,4 g d' HPC, 20 g de lactose et 0,6 g de stéarate de magnésium pulvérulent, obtenant ainsi une composition (C) pour
25 couche régulatrice.

Comme décrit à l'exemple 21, on prépare des comprimés à deux couches en utilisant la composition (C), ainsi que la composition (D) décrite à l'exemple 21.

On obtient des comprimés à noyau, de 10 mm de diamètre et ayant
30 une courbure standard, en opérant comme à l'exemple 21.

Exemple 23

On mélange, de manière homogène, 65 g de Mepyrisole et 7,8 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 1,8 g d'HPC, 12 g de 1,1,1-trichloréthane et 4,2 g d'alcool éthylique
35 On transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (D) pour le noyau.

On prépare des comprimés à deux couches à partir de la composi-

tion (D) et à partir de la composition (C) décrite à l'exemple 21, en opérant comme décrit à l'exemple 21, de sorte que, dans chaque comprimé, le poids de la composition (C) est de 60 mg, le poids de la composition (D) est de 75 mg et l'épaisseur de la couche (C) est de 1 mm.

On mélange de manière homogène 35 g de Mepyrizole et 42,6 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g d'HPC, 13,3 g de 1,1,1-trichloréthane et 4,7 g d'alcool éthylique. On transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (B). En opérant comme décrit à l'exemple 21, on prépare des comprimés à noyau, de 10 mm de diamètre, ayant une courbure standard, en utilisant comme noyaux les comprimés précités, la composition (B) et la composition (E) décrite à l'exemple 21.

15 Exemple 24

On prépare des comprimés à deux couches à partir de la composition (D) de l'exemple 23 et de la composition (C) de l'exemple 22, en opérant comme décrit à l'exemple 21, de sorte que, dans chaque comprimé, le poids de la composition (C) est de 60 mg, le poids de la composition (D) est de 75 mg et l'épaisseur de la couche (C) est de 1 mm. Comme à l'exemple 21, on prépare des comprimés à noyau de 10 mm de diamètre, ayant une courbure standard, en utilisant la composition (B) de l'exemple 23 et la composition (E) de l'exemple 21.

Exemple 25

25 On mélange de manière homogène 35 g de Mepyrizole et 23,2 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 1,5 g d'HPC, 10 g de 1,1,1-trichloréthane et 3,5 g d'alcool éthylique. On transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,3 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (D).

On prépare des comprimés à deux couches comme décrit à l'exemple 21, en utilisant ladite composition (D) et la composition (C) décrite à l'exemple 21.

35 On mélange de manière homogène 65 g de Mepyrizole et 12,6 g de lactose pulvérulent, on malaxe avec une solution de liant comprenant 2 g d'HPC, 13,3 g de 1,1,1-trichloréthane et 4,7 g d'alcool éthylique. On transforme en granulés de la manière habituelle et on mélange avec 0,4 g de stéarate de magnésium, obtenant ainsi une composition (B).

En opérant comme décrit à l'exemple 21, on prépare des comprimés à noyau de 10 mm de diamètre, ayant une courbure standard, en utilisant comme noyaux les comprimés précités, la composition (B) ainsi que la composition (E) décrite à l'exemple 21.

5 Exemple 26

On prépare des comprimés à deux couches en opérant comme décrit à l'exemple 21, en utilisant la composition (D) de l'exemple 25 et la composition (C) de l'exemple 22. Comme décrit à l'exemple 21, on prépare des comprimés à noyau, de 10 mm de diamètre, ayant une cour-
10 bure standard, en utilisant la composition (B) de l'exemple 25 et la composition (E) de l'exemple 21.

REVENDICATIONS

1. Un comprimé à noyau comprenant (1) plusieurs couches contenant un ou plusieurs ingrédient(s) actif(s), (2) une couche externe et (3) au moins une couche intermédiaire, caractérisé en ce que les
5 couches (1) sont séparées les unes des autres par la couche intermédiaire prévue à l'intérieur de ladite couche externe, la couche externe est constituée par une composition qui, à l'exception d'une partie éventuelle recouvrant une zone de désintégration initiale, résiste à la désintégration au moins jusqu'à ce que la dernière couche intermédiaire ait été désintégrée in vivo, et la couche intermédiaire est
10 constituée par une composition dont la désintégration est pratiquement insensible à l'influence du pH.
2. Un comprimé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la couche externe ne comprend pas de partie recouvrant une zone de
15 désintégration initiale.
3. Un noyau pour comprimé, à couches multiples, qui présente une courbure sur l'une de ses faces, sa face opposée étant plane, et comprend (1) plusieurs couches contenant un ou plusieurs ingrédient(s) actif(s) et (2) des couches intermédiaires,
20 caractérisé en ce que les couches (1) sont séparées les unes des autres par les couches intermédiaires (2).
4. Un noyau suivant la revendication 3, caractérisé en ce que la face courbe est remplacée par une face convexe.
5. Un comprimé à noyau caractérisé en ce qu'il comprend un noyau
25 suivant la revendication 3 ou 4.

FIG. 1

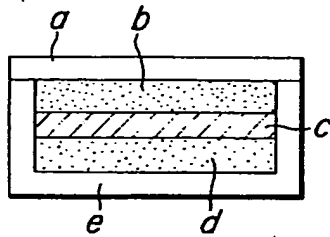


FIG. 4

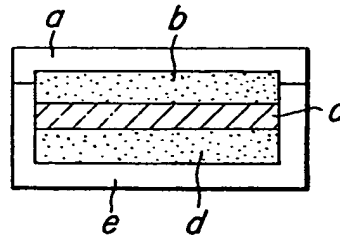


FIG. 2

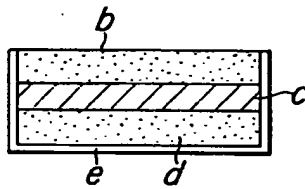


FIG. 5

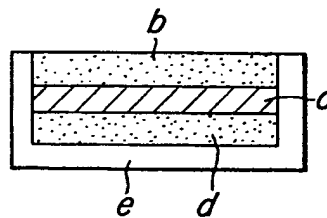


FIG. 3

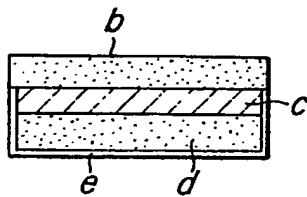


FIG. 6

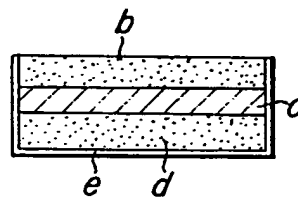


FIG. 7

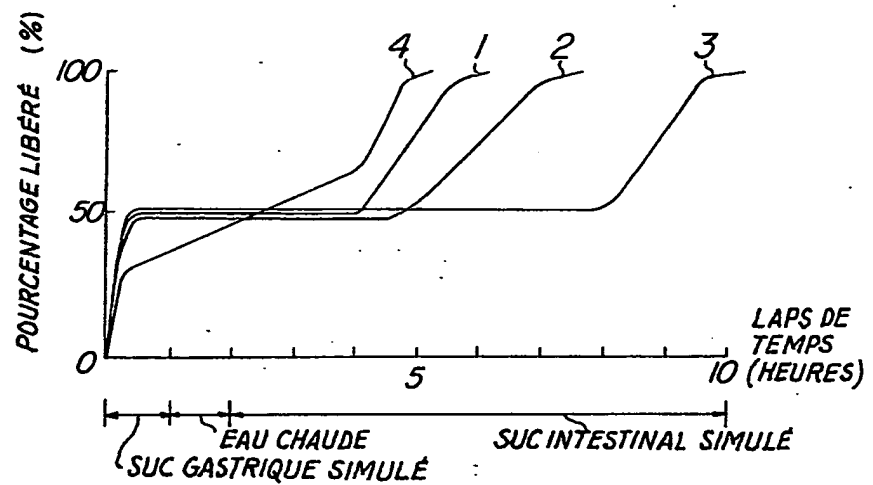


FIG. 8

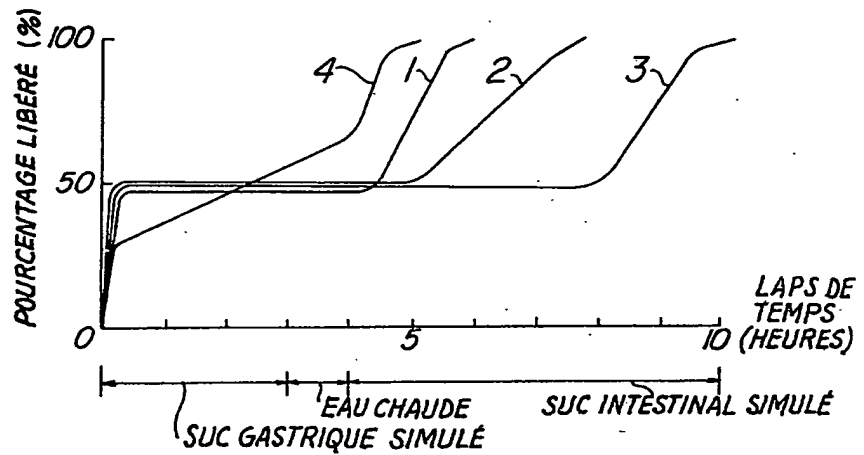
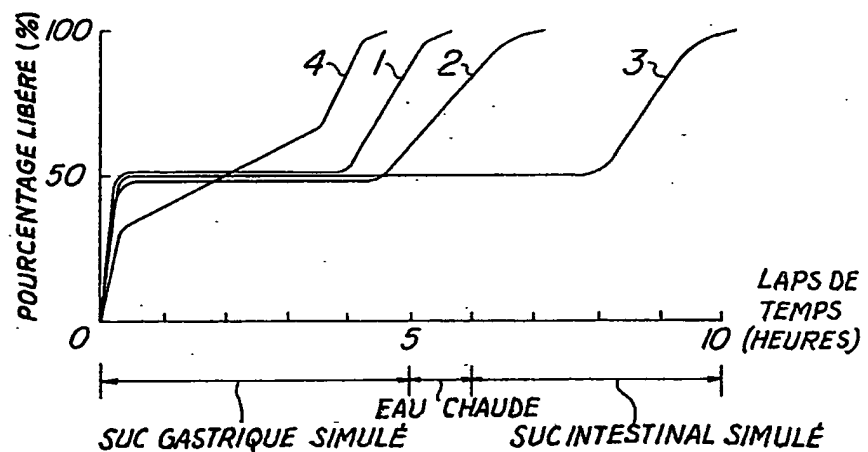
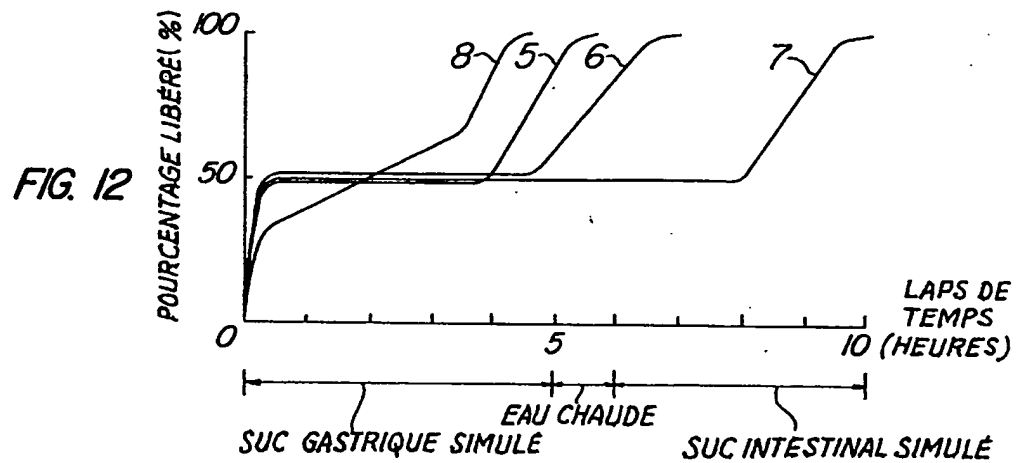
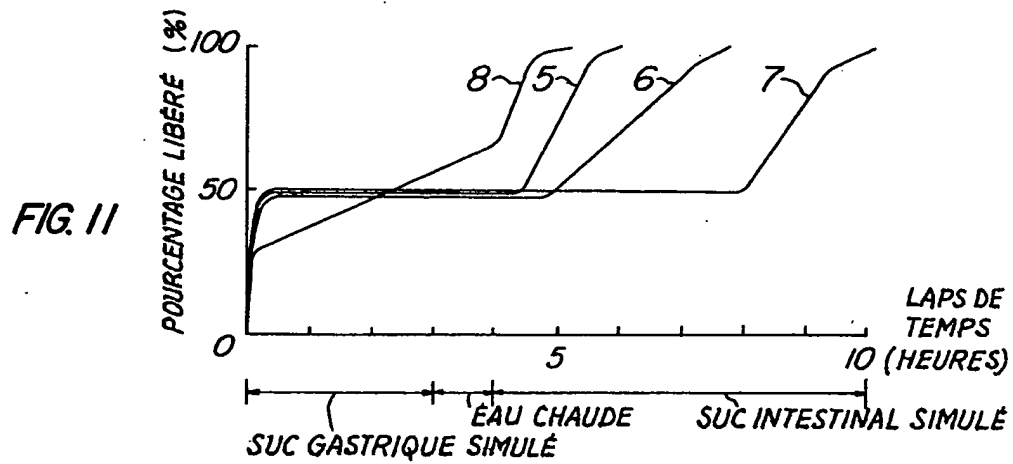
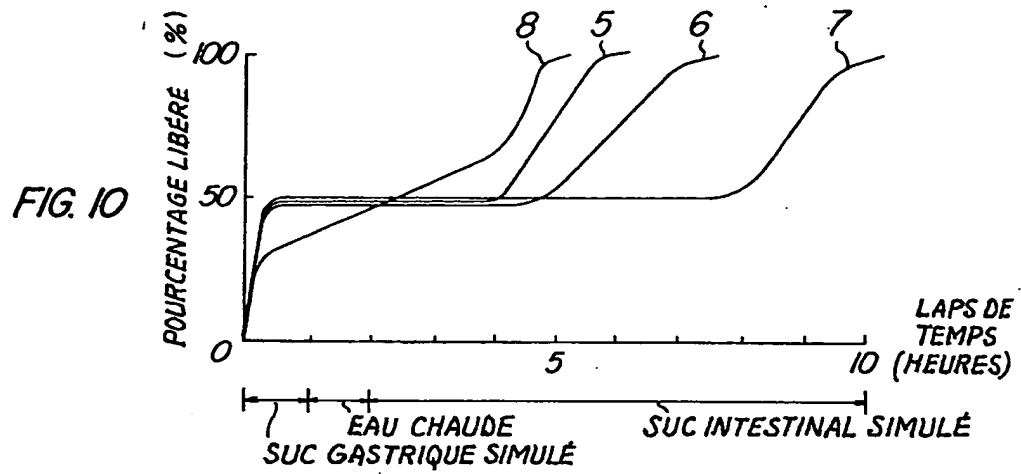


FIG. 9





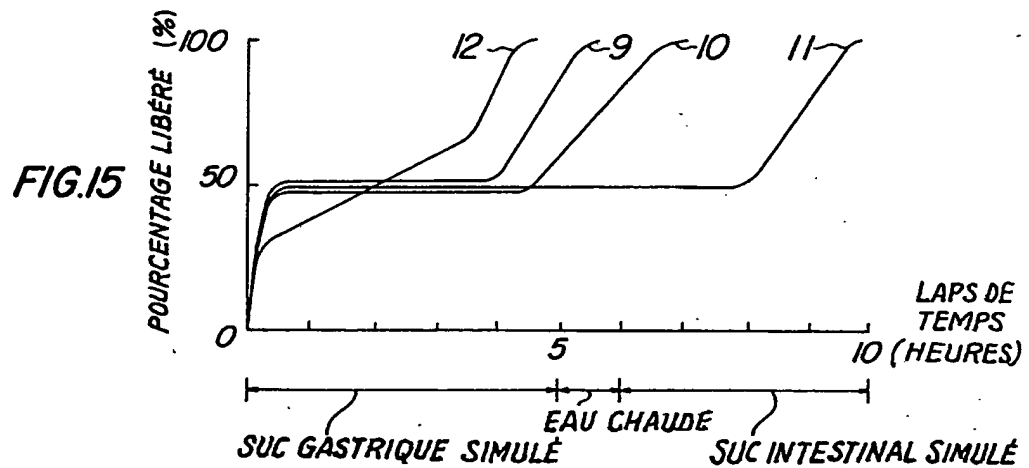
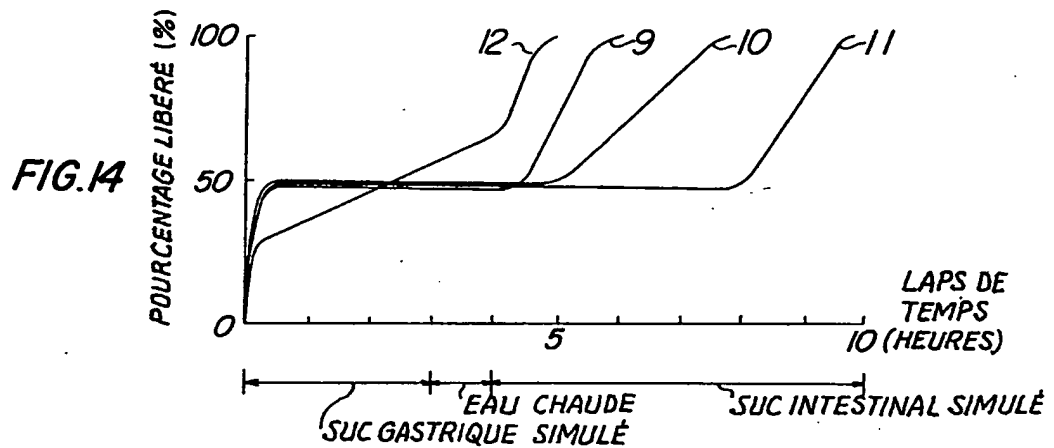
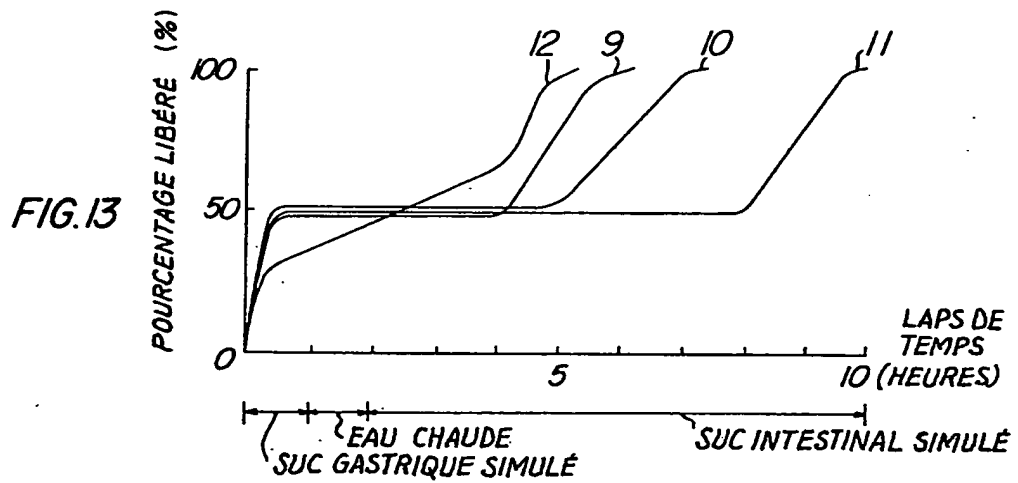


FIG. 16

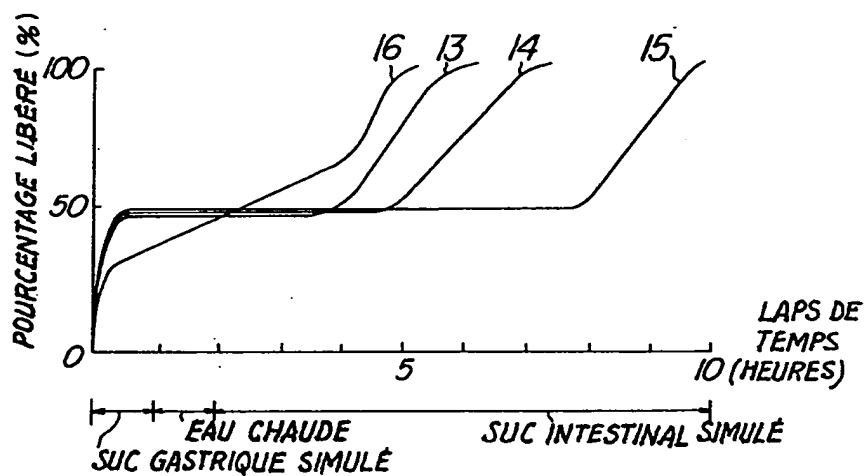


FIG. 17

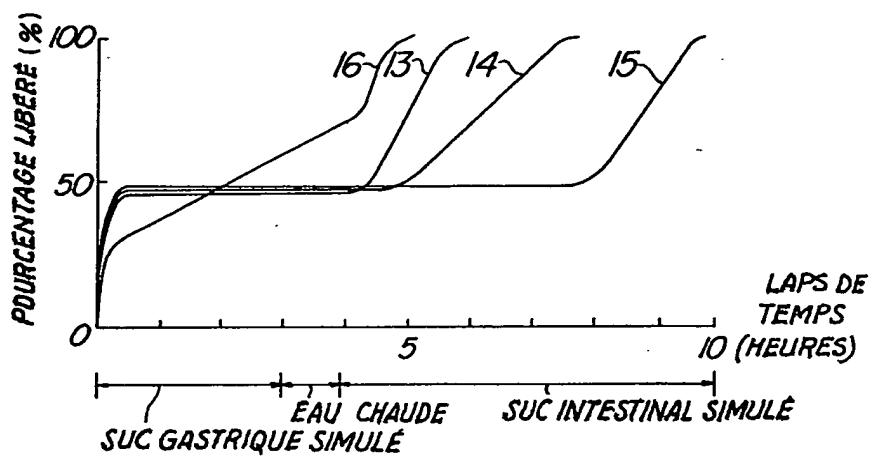


FIG. 18

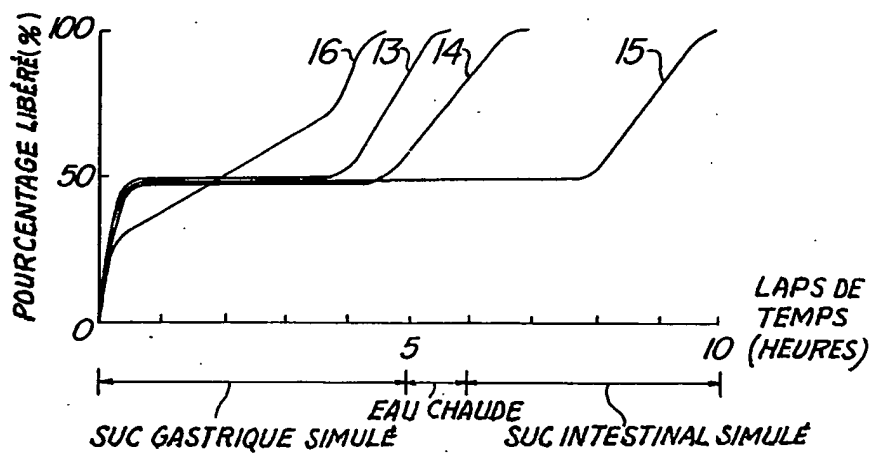


FIG. 19

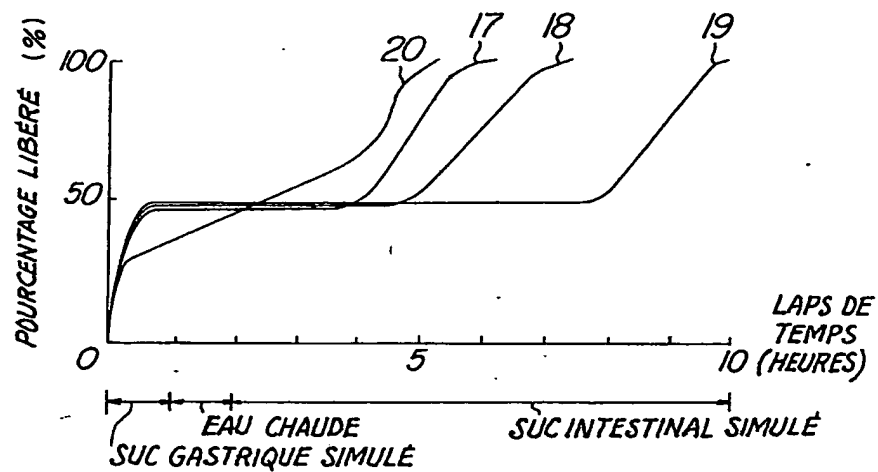


FIG. 20

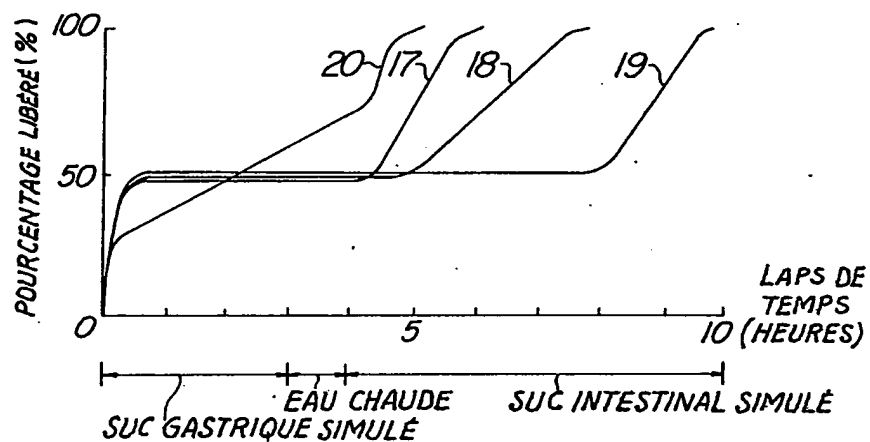


FIG. 21

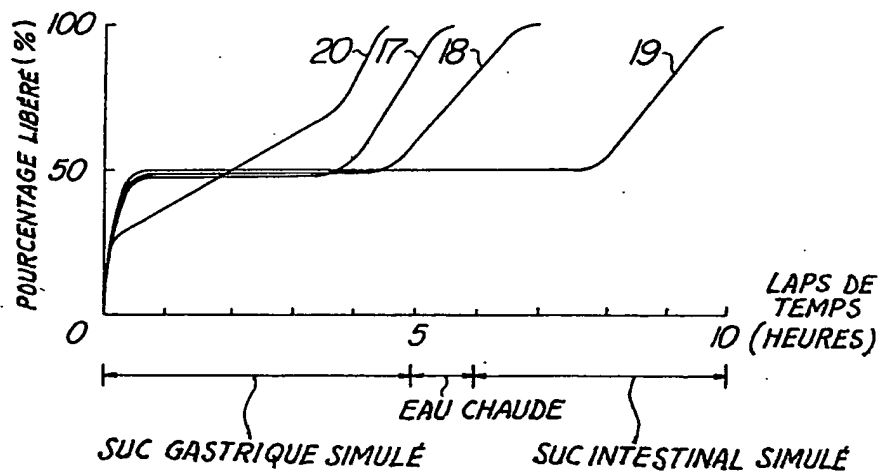


FIG. 22

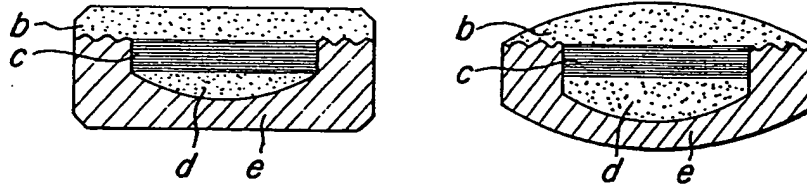


FIG. 23

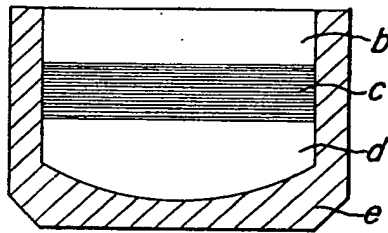


FIG. 24

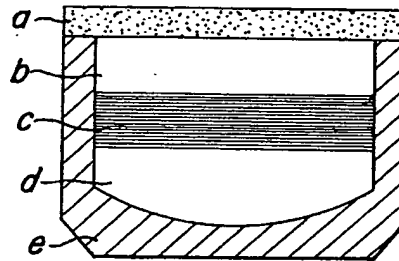


FIG. 25



FIG. 26

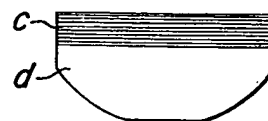


FIG. 27

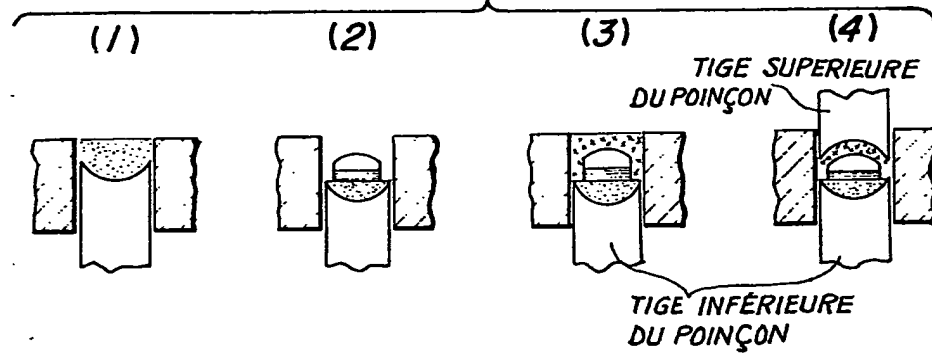
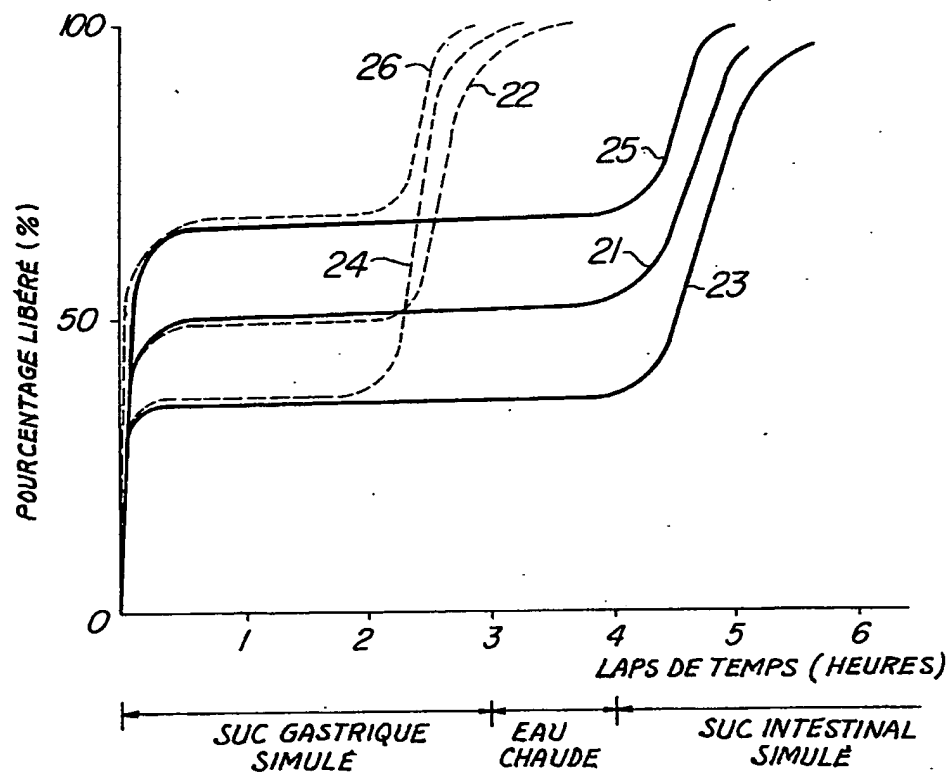


FIG. 28



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.